

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АПРЕМИЛАСТА: РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Т. М. Букатина, Н. Ю. Вельц, М. А. Дармостукова,
Е. Ю. Пастернак, Т. В. Романова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерство здравоохранения Российской Федерации,
127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Статья поступила 21.08.2017 г. Принята к печати 30.10.2017 г.

Резюме: Апремиласт — новый низкомолекулярный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4), используемый для терапии псориатического артрита и псориаза. Эффективность и безопасность применения апремиласта при лечении бляшечковидного псориаза средней и тяжелой степени тяжести были доказаны в многоцентровых рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis). В данных исследованиях описываются нежелательные реакции со стороны психики: депрессия, суицидальные мысли, суицидальное поведение. Однако доказательств повышения частоты развития данных нежелательных реакций при более длительном лечении апремиластом не было получено. В статье представлены сообщения регуляторного органа Великобритании (MHRA) и международной базы данных VigiBase о возросшем риске развития суицидальных мыслей, попыток суицида, завершённых суицидов и суицидального поведения на фоне приема апремиласта.

Ключевые слова: ингибиторы фосфодиэстеразы 4; препараты класса малых молекул; апремиласт; нарушения психики; суицидальные мысли; суицидальные наклонности; суицидальное поведение.

Библиографическое описание: Букатина ТМ, Вельц НЮ, Дармостукова МА, Пастернак ЕЮ, Романова ТВ. Безопасность применения апремиласта: риск возникновения психических нарушений. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 182–187.

Повышение эффективности лекарственной терапии на современном этапе нередко сопровождается увеличением риска возникновения побочных действий лекарственных препаратов, что на сегодняшний день является одной из главных проблем здравоохранения во всем мире. Осложнения лекарственной терапии приводят подчас к большему страданию, чем основное заболевание, а иногда являются причиной инвалидизации или даже гибели пациентов [1, 2].

В связи с этим, вопросам нежелательных реакций на лекарственные препараты уделяется большое внимание во всем мире. Ошибочно считать, что разрешение соответствующего контрольно-регуляторного органа на использование в медицинской практике нового препарата после экспериментальных и клинических испытаний является гарантией его безопасности.

Доклинические и клинические испытания не позволяют выявить весь спектр возможных нежелательных побочных реакций и частоту их развития.

Выявление всего спектра нежелательных побочных реакций возможно только в процессе исследований при широком клиническом применении препаратов, поэтому продолжение исследований и оценка нежелательных реакций на лекарственные препараты после их регистрации является необходимой и обязательной мерой [1, 3].

21 марта 2014 года Управление по контролю продуктов питания и лекарственных средств США (FDA) одобрило новый пероральный лекарственный препарат для лечения активного псориатического артрита у взрослых пациентов — апремиласт.

23 сентября 2014 года FDA утвердило новое показание для применения апремиласта — псориаз средней и тяжелой степени тяжести у взрослых. Апремиласт с тех пор был утвержден и в других странах, включая страны Европейского союза, Канаду и Австралию [4, 5, 6].

Апремиласт — первый и единственный селективный ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ4) класса малых молекул, разрешенный для лечения указанных заболеваний и обещающий новый вариант терапии паци-

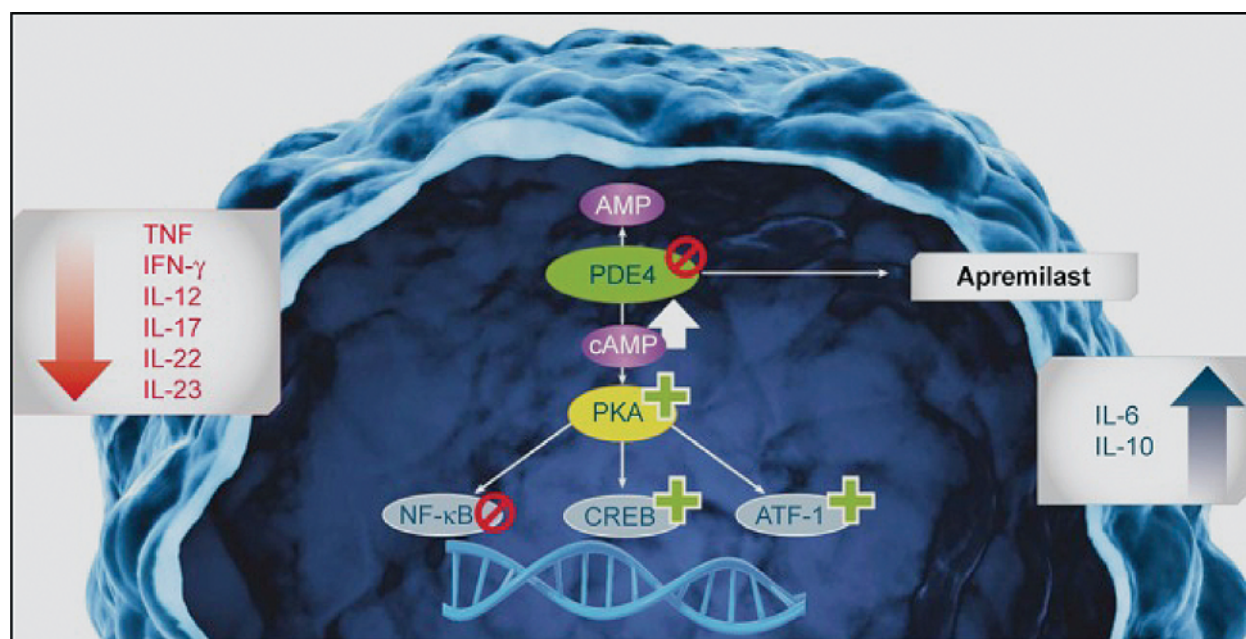


Рис. 1. Механизм действия апремиласта [7]

ентов, нуждающихся в альтернативных лекарственных средствах с целью лечения симптомов псориазической болезни [5].

ФДЭ4 — специфическая фосфодиэстераза (ФЭД) циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), доминирующая ФДЭ в «клетках воспаления», включая макрофаги, моноциты, тучные клетки, дендритные клетки, эозинофилы и Т-лимфоциты. Ингибиторы ФДЭ4 блокируют деградацию внутриклеточного цАМФ.

Основным механизмом действия апремиласта является ингибирование ФДЭ4, что приводит к увеличению внутриклеточного уровня цАМФ, модулированию сигнальных путей посредством активации протеинкиназы А и фосфорилирования цАМФ-ответного элемента активирующего белка (CREB), что, в свою очередь, приводит к подавлению секреции воспалительных цитокинов (например, TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-12 и IL-23) и стимуляции продуцирования противовоспалительных цитокинов, таких как IL-6 и IL-10 (рис. 1) [7, 8].

Эффективность и безопасность применения апремиласта при лечении умеренной и тяжелой форм бляшечковидного псориаза были продемонстрированы в многоцентровых рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis) [9]. Наибо-

лее частыми побочными эффектами были диарея (17,8 %), тошнота (16,6 %) и инфекции верхних дыхательных путей (8,4 %), назофарингит (7,3 %), головная боль напряжения (7,3 %), головная боль (5,8 %). Частота тошноты и диареи была выше в течение первых 2 недель лечения по сравнению с другими периодами исследования, и обычно эти нежелательные явления разрешались в течение 4 недель. Долгосрочные данные по безопасности (52 недели применения апремиласта) не показали более высокую частоту нежелательных реакций (включая серьезные неблагоприятные события), основанные на показателях заболеваемости, скорректированных с учетом воздействия на 100 пациентов-лет. В исследованиях ESTEEM наблюдалось только три случая смерти: одна в группе плацебо по причине самоубийства и две в группе апремиласта от сердечно-сосудистых осложнений. Частота сердечно-сосудистых нежелательных реакций, серьезных инфекций, оппортунистических инфекций или злокачественных новообразований в исследованиях ESTEEM 1 и 2 была сопоставима с группой плацебо. Отклонения от нормы показателей лабораторных исследований у пациентов, получавших апремиласт, были редкими, преходящими и клинически незначимыми [7, 10].

В исследованиях ESTEEM 1 и ESTEEM 2 сообщалось о случаях психических расстройств, включая депрессию и суицидаль-

ные мысли, так как депрессия является распространенным состоянием при псориазе. В объединенном анализе (0–16 недель) количество сообщений о возникновении или ухудшении депрессии или депрессивного настроения составлял 1,2 % у пациентов, получавших апремиласт, по сравнению с плацебо (0,5 %). Чаще всего возникали депрессии легкой или средней степени тяжести. В ходе плацебо-контролируемого периода (0–16 недель) был зарегистрирован один случай завершеного суицида в группе плацебо и одна попытка самоубийства у пациента, получавшего апремиласт. В зависимости от показателей заболеваемости на 100 пациенто-лет, не было доказательств повышения частоты депрессии или суицидальных мыслей и поведения при более длительном лечении апремиластом [5].

К 20 марта 2016 года согласно пострегистрационным данным о безопасности применения апремиласта, опубликованным регуляторным органом Великобритании (MHRA), было зарегистрировано 65 случаев психических расстройств: 5 завершённые суициды, 4 попытки суицида, 50 случаев возникновения суицидальных мыслей, 5 случаев депрессии с суицидальными мыслями, один случай суицидального поведения (табл. 1) [11].

В международную базу данных VigiBase сообщения о развитии психических расстройств при приеме апремиласта начали поступать в 2014 году. Всего в международной базе данных VigiBase за период 2014–2017 гг. зарегистрировано 160 сообщений о развитии данных нежелательных реакций на фоне приема апремиласта: в 2014 году — одно сообщение, в 2015 году — 56 сообщений, в 2016 году — 53 сообщения и за текущий период 2017 года — 50 сообщений. Наиболее часто были зарегистрированы сообщения о суицидальных мыслях — 90 % (144 сообщения), также зарегистрированы попытки суицида — 5 % (8 сообщений), завершённые суициды — 3,1 % (5 сообщений) и суицидальное поведение — 1,9 % (3 случая) (табл. 2). Больше всего сообщений поступило из стран Америки 86,9 % (139) и Европы 12,5 % (20).

Информация по возрасту пациентов, у которых были зарегистрированы психические расстройства, представлена в таблице 3.

Псориаз и псориатический артрит оказывают комплексное и существенное влияние

на качество жизни пациента по физическим, психологическим, социальным и экономическим вопросам. Многие из доступных в настоящее время системных методов лечения данных заболеваний имеют ограничения в отношении эффективности и/или безопасности. Апремиласт — новый, хорошо переносимый и эффективный ингибитор ФДЭ4, применяемый при лечении псориаза средней и тяжелой степени тяжести и псориатического артрита у взрослых пациентов. В программу клинического развития апремиласта входят и другие потенциальные показания к применению, включая анкилозирующий спондилоартрит, болезнь Бехчета, язвенный колит и атопический дерматит [7].

Таблица 1. Сообщения о развитии психических расстройств по пострегистрационным данным о безопасности, опубликованным MHRA

Вид сообщения	Количество сообщений	% от общего количества
Суицидальные мысли	50	76,9
Депрессия с суицидальными мыслями	5	7,7
Завершённые суициды	5	7,7
Попытки суицида	4	6,2
Суицидальное поведение	1	1,5

Таблица 2. Сообщения о развитии психических расстройств в международной базе данных VigiBase (по видам сообщений)

Вид сообщения	Количество сообщений	% от общего количества
Суицидальные мысли	144	90
Попытки суицида	8	5
Завершённые суициды	5	3,1
Суицидальное поведение	3	1,9

Таблица 3. Сообщения о развитии психических расстройств в международной базе данных VigiBase (по возрасту)

Возраст пациентов	Количество сообщений	% от общего количества
18–44 года	20	12,5
45–64 года	48	30
65–74 года	8	5
Более 75 лет	10	6,3
Возраст неизвестен	74	46,3

Несмотря на установленную в клинических исследованиях безопасность и эффективность апремиласта, представленные материалы свидетельствуют о возможном риске развития новых, не указанных в инструкции по применению ЛС, нежелательных реакций со стороны психики. Представленные данные подтверждают важность постмаркетинговых исследований, результаты которых могут оказать помощь клиницистам при использовании апремиласта в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Астахова АВ, Лепяхин ВК. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств: руководство по фармаконадзору. М.: Когито-Центр; 2004.
2. Олефир ЮВ, Верлан НВ, Романов БК, Двойникова НА, Кочкина ЕО. Проблемы мониторинга безопасности фармакотерапии. М.: Фолиум; 2017.
3. Журавлева М. В., Кулес В. Г., Прокофьев А. Б., Архипов В. В., Олефир Ю. В., Сереброва С. Ю. и др. Эффективность и безопасность применения лекарственных средств: значение и возможности клинической фармакологии. Вестник Научно-го центра экспертизы средств медицинского применения 2015; (2): 20–24.
4. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. American Health Drug Benefits. 2015 Mar; 8(Spec Feature): 105–110.
5. Young M, Heather L. Roebuck. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2016 Dec; 28(12): 683–695.
6. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar; 16(3): 381–385.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Drug Design, Development and Therapy. 2016; 10: 1763–1770.
8. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2017 Jun 8.
9. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1) J Am Acad Dermatol. 2015; 73: 37–49.
10. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2); Presented at: Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; October 8–12, 2014; Amsterdam, The Netherlands.
11. Letters sent to healthcare professionals in November 2016 (14.12.2016 г.). [Электронный ресурс]. URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

ОБ АВТОРАХ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

Букатина Татьяна Михайловна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Вельц Наталья Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. биол. наук, доцент.

Дармостукова Мария Андреевна. Старший научный сотрудник отдела экспертизы побочного действия МИБП Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

Пастернак Евгения Юрьевна. Старший научный сотрудник научно-методического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств, канд. мед. наук.

Романова Татьяна Владимировна. Научный сотрудник научно-аналитического отдела Центра экспертизы безопасности лекарственных средств.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Букатина Татьяна Михайловна, Bukatina@expmed.ru

SAFETY OF APREMILAST: RISK OF PSYCHICAL DISORDERS

T. M. Bukatina, N. Yu. Velts, M. A. Darmostukova,
E. Yu. Pasternak, T. V. Romanova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»,
Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: Apremilast is a new selective inhibitor of phosphodiesterase 4 (PDE4) of the class of small molecules, approved for treatment of psoriatic arthritis and psoriasis. The efficacy and safety of apremilast in the treatment of moderate to severe plaque psoriasis have been demonstrated in multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials of ESTEEM 1 and ESTEEM 2 (Efficacy and Safety Trial Evaluating the Effects of Apremilast in Psoriasis). These studies describe adverse reactions such as mental disorders: depression, suicidal thoughts, suicidal behavior. However, data on the increase in the incidence of these adverse reactions during longer treatment with apremilast were not obtained. The article presents the reports from the UK regulator (MHRA) and international database VigiBase on the increased risk of developing suicidal thoughts, suicide attempts, completed suicides and suicidal behavior during treatment with apremilast.

Key words: inhibitors of phosphodiesterase 4; Apremilast; psychical disorders; suicidal ideation; suicide attempt; completed suicide; suicidal behavior.

For citation: Bukatina TM, Velts NYu, Darmostukova MA, Pasternak EYu. Safety of apremilast: risk of psychical disorders. *Safety and Risk of Pharmacotherapy* 2017; 5(4): 182–187.

REFERENCES

1. Astakhova AV, Lepakhin VC. Adverse Reactions and Control of Drug Safety: A Guide to Pharmacovigilance. Moscow: Kogito-Center; 2004.
2. Olefir SE, Verlan NV, Romanov BC, Dvojnukova NA, Kochkina EO. Problems monitoring the safety of pharmacotherapy. Moscow: Folium, 2017.
3. Zhuravleva MV, Kukes VG, Prokofiev AB, Arkhipov VV, Olefir YuV, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of medicines: the value and opportunities of clinical pharmacology. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal products 2015; (2): 20 — 24.
4. Fala L. Otezla (Apremilast), an Oral PDE-4 Inhibitor, Receives FDA Approval for the Treatment of Patients with Active Psoriatic Arthritis and Plaque Psoriasis. American Health Drug Benefits. 2015 Mar; 8(Spec Feature): 105–110.
5. Young M, Heather L. Roebuck. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 (PDE4) inhibitor: A novel treatment option for nurse practitioners treating patients with psoriatic disease. Journal of the American Association of Nurse Practitioners. 2016 Dec; 28(12): 683–695.
6. Dattola A, Del Duca E, Saraceno R, Gramiccia T, Bianchi L. Safety evaluation of apremilast for the treatment of psoriasis. Expert Opin Drug Saf. 2017 Mar; 16(3): 381–385.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Apremilast in the therapy of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. Drug Design, Development and Therapy. 2016; 10: 1763–1770.
8. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Am J Clin Dermatol. 2017 Jun 8.
9. Papp K, Reich K, Leonardi CL, et al. Apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, in patients with moderate to severe plaque psoriasis: results of a phase III, randomized, controlled trial (ESTEEM 1) J Am Acad Dermatol. 2015; 73: 37–49.
10. Reich K, Papp K, Gordon K, et al. Long-term safety and tolerability of apremilast in patients with psoriasis: pooled safety analysis of two phase 3, randomized, controlled trials (ESTEEM 1 and 2); Presented at: Annual Congress of the European Academy of Dermatology and Venereology; October 8–12, 2014; Amsterdam, The Netherlands.
11. Letters sent to healthcare professionals in November 2016 (14.12.2016 r.). [Electronic resource]: URL: <https://www.gov.uk/drug-safety-update>.

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Bukatina TM. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Velts NYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety. PhD.

Darmostukova MA. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

Pasternak EYu. Senior research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety, PhD.

Romanova TV. Research scientist of the Centre for Evaluation of Medicinal Products' Safety.

CONTACT E-MAIL

Bukatina TM; Bukatina@expmed.ru